

泌尿器科領域の尿路・性器感染症に対する DL-8280 の臨床的検討

藤村宜夫・湯浅健司・金山博臣・小倉邦博・淡河洋一・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科教室

(主任：黒川一男教授)

泌尿器科領域の尿路・性器感染症に DL-8280 錠 (50 mg, 100 mg) を経口投与した。投与量は 150~450 mg を 1 日 3 回 (毎食後), 3~7 日間で, 83.3% の有効率を得た。

疾患群別有効率は, 急性単純性膀胱炎 12 例では著効 11 例, 有効 1 例で有効率は 100%, 慢性複雑性尿路感染症 21 例では著効 11 例, 有効 5 例, 無効 5 例で有効率は 76.2% であった。また, 性器感染症 3 例では著効 1 例, 有効 1 例, 無効 1 例で有効率は 66.7% であった。

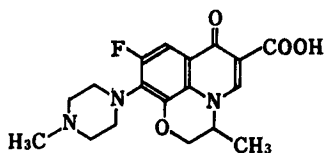
細菌学的効果は 42 株中, 消失 37 株 (88.1%), 存続 5 株であった。

副作用では 1 例に軽度の嘔気がみられたのみで, その他では自覚的に何ら異常は認められなかった。

DL-8280 は第一製薬株式会社に研究開発されたナリジクス酸類縁のオキサジン系合成抗菌剤 (Fig. 1) で, その抗菌力は既存の Nalidixic acid (NA), Piromidic acid (PA), Pipemidic acid (PPA) の弱点であったグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示し, グラム陰性菌にも幅広い抗菌スペクトラムと殺菌力を有し, さらに嫌気性菌に対しても十分な抗菌力が認められる^{1,2)}ことから, 尿路感染症のみならず性器感染症にも効果が期待されている。

このたび, われわれは泌尿器科領域の尿路・性器感染症に投与して臨床効果および副作用を検討する機会を得たので, その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



I. 投与対象と投与方法

対象は昭和 57 年 3 月から昭和 57 年 7 月までの間に徳島大学医学部付属病院泌尿器科, および当科関連病院泌尿器科外来を受診した尿路・性器感染症患者 36 例で, 疾患の内訳は急性単純性膀胱炎 12 例, 急性および慢性複雑性尿路感染症 21 例 (膀胱炎 12 例, 腎盂腎炎 6 例, 前立腺床炎 3 例), 急性副睾丸炎 2 例, 慢性前立腺炎 1 例である。

性別は男子 14 例, 女子 22 例で年齢は 16 歳から 80 歳 (平均 51 歳) までである。

投与方法は急性単純性膀胱炎には錠剤として 50 mg または 100 mg を 1 日 3 回 (毎食後), 3 日間, 慢性複雑性尿路感染症には 100 mg または 150 mg を 1 日 3 回,

5 日間, 性器感染症には 150 mg を 1 日 3 回, 7 日間とした。

臨床効果判定は尿路感染症は UTI 薬効評価基準 (第二版)³⁾に従い, 性器感染症は尿中細菌, 尿中白血球, 自覚症状の推移より判定した。

II. 成績

1) 臨床成績

急性単純性膀胱炎 (Table 1, Table 5)

12 例中, 著効 11 例, 有効 1 例で有効率は 100% であった。

起炎菌は *Escherichia coli* 9 例, *Streptococcus faecalis* 2 例, *Klebsiella pneumoniae* 1 例で, すべてが陰性化した。

慢性複雑性尿路感染症 (Table 2, Table 6)

21 例中, 著効 11 例, 有効 5 例, 無効 5 例で有効率は 76.2% であった。

疾患別では膀胱炎は 12 例中, 著効 7 例, 有効 2 例, 無効 3 例で 75%, 腎盂腎炎は 6 例中, 著効 3 例, 有効 3 例で 100%, 前立腺肥大症術後の前立腺床炎は 3 例のうち, 著効 1 例, 無効 2 例であった。

性器感染症 (Table 3)

急性単純性副睾丸炎は 2 例のうち, 著効 1 例, 無効 1 例, 慢性前立腺炎の 1 例は有効であった。

以上, 臨床効果を総括すると, 36 例中, 著効 23 例 (63.9%), 有効 7 例 (19.4%), 無効 6 例 (16.7%) で有効率は 83.3% であった (Table 4)。

つぎに, 慢性複雑性尿路感染症 21 例について UTI 疾患病態群別の有効率をみると単独感染群 (17 例) は 70.6%, 混合感染群 (4 例) は 100% の有効率を得た (Table 7)。

Table 1 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria* (/hpf)	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
				Dose (mg × /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC : 10 ⁴ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
1	59	F	AUC	50×3	3	+	30~40 1~2	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	—
2	65	F	AUC	50×3	3	+	15~20	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	—
3	30	F	AUC	50×3	3	+	>100	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.1	Excellent	Excellent	—
4	39	F	AUC	50×3	3	+	20~29	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Excellent	Excellent	—
5	39	F	AUC	50×3	3	+	19~20	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—
6	16	F	AUC	50×3	3	+	>100	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	—
7	66	F	AUC	50×3	3	+	10~20	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	25	Excellent	Excellent	—
8	66	F	AUC	50×3	3	+	10~15 1~3	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	—
9	58	F	AUC	50×3	3	+	>100 2~3	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	1.56	Excellent	Excellent	—
10	44	F	AUC	50×3	3	+	50~60 5~8	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Moderate	Excellent	—
11	32	F	AUC	100×3	3	+	20~25 0~1	<i>E. coli</i>	10 ⁵		Excellent	Excellent	—
12	29	F	AUC	100×3	3	+	50~60 2~3	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Excellent	Excellent	—

* Before treatment
• After treatment

Table 2 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria* (/hpf)	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects
						Dose (mg×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)	UTI	Dr	
23	55	M	CCP	—	3	100×3	5	50~60	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	6.25	Moderate	Moderate	—
			Renal stone			100×3	5	5~9	—	—	—			
24	36	M	CCP	—	3	100×3	5	50~60	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	12.5	Moderate	Moderate	—
			Renal stone			100×3	5	15~20	—	—	—			
25	42	F	ACP	—	3	100×3	5	40~50	<i>E. coli</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Excellent	—
			Ureteral stone			100×3	5	3~4	<i>P. putida</i>	10 ³	1.56			
26	67	M	CCC	+ (Urethra)	5	100×3	5	25~35	<i>P. morganii</i>	10 ⁵	0.1	Moderate	Excellent	—
			Neurogenic bladder			100×3	5	5~9	<i>S. faecalis</i>	—	0.39			
27	60	F	CCC	—	4	100×3	5	10~15	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	0.2	Poor	Moderate	—
			Neurogenic bladder RU 40ml			100×3	5	10~20	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	0.78			
28	80	M	CCC	+ (Urethra)	1	100×3	5	30~50	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	Poor	Poor	Vomiting
			BPH			100×3	5	20~25	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.2			
29	60	F	CCC	—	4	100×3	5	30	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	25	Poor	Poor	—
			Neurogenic bladder RU (+)			100×3	5	30~50	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	—			
30	72	M	Infection in prostatic bed	—	2	100×3	5	50~60	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	0.1	Poor	Poor	—
			Retro prostatectomy			100×3	5	25~29	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	3.13			
31	39	F	CCC	—	4	150×3	5	10~20	<i>P. fluorescens</i>	10 ⁵	0.1	Excellent	Moderate	—
			Neurogenic bladder RU 30ml			150×3	5	—	—	—	—			
32	44	F	ACP	—	3	150×3	5	10~15	<i>A. faecalis</i>	10 ⁴	1.56	Excellent	Excellent	—
			Ureteral stone			150×3	5	—	—	—	—			
33	72	M	Infection in prostatic bed	—	2	150×3	5	40~60	<i>Micrococcus</i>	10 ⁶	>100	Poor	Poor	—
			TUR-P			150×3	5	30~40	<i>Micrococcus</i>	10 ⁵	>100			

* Before treatment
* After treatment

Table 3 Clinical summary of urogenital disease patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom* (pain)	Pyuria* (/hpf)	Bacteriuria*			Evaluation (Dr.)	Side effects
				Dose (mg X /day)	Duration (day)			Species	Count (/ml)	MIC: 10 ⁶ /ml (μg/ml)		
34	45	M	Acute epididymitis	150 X 3	7	+	30-50	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>		0.1 0.2	Excellent	-
35	57	M	Acute epididymitis	150 X 3	7	+	5-6 6-7	<i>P. putida</i> <i>P. putida</i>		1.56	Poor	-
36	28	M	Chronic prostatitis	150 X 3	7	+	10-15	<i>P. putida</i>		3.13	Moderate	-

Before treatment
• After treatment

2) 細菌学的効果

尿路感染症 (33 例) から分離された 38 株中, 消失 34 株 (89.5%), 存続 4 株であった。菌種別では *Escherichia coli* の 13 株はすべて消失, *Streptococcus faecalis* は 5 株中, 4 株 (80%) が消失し, *Klebsiella pneumoniae* の 5 株では 3 株 (60%) に消失をみた。その他では, *Micrococcus* sp. の 1 株が存続したが, *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia marcescens*, *Enterobacter* sp., *Alcaligenes faecalis*, *Staphylococcus aureus* の各 1~4 株はいずれも消失した (Table 8)。

また, 性器感染症からの 4 株では *Pseudomonas putida* 2 株のうち 1 株は消失し, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* の各 1 株も消失した。

3) 副作用

副作用は 1 例に嘔気がみられたが, 軽度で本剤の服用を中止することはなかった。

また, 肝, 腎, 末梢血については 7 例に検討し得たが, 全例に本剤の影響と考えられる異常値はみられなかった (Table 9)。

III. 考 按

DL-8280 の特徴のひとつはすでに市販されている NA, PA, PPA が無効とされていたグラム陽性菌にまで抗菌スペクトラムが拡大されたことである¹⁾。

したがって, グラム陰性桿菌が主要菌である腎盂腎炎や膀胱炎のみならず, グラム陽性球菌の分離率が比較的高い尿道炎や性器感染症にも適応があるため, 泌尿器科の各種感染症に対する効果が十分期待される。

急性単純性膀胱炎の 12 例には 1 日 150~300 mg (3 分服) 投与したが, 起炎菌はすべて消失し, うち *Streptococcus faecalis* が 2 例含まれていたことは本剤の特徴を裏付けるものであった。

複雑性尿路感染症の 21 例には 1 日 300~450 mg (3 分服) 投与し, 患者の選択には本剤が経口剤であるため, できるだけカテーテル非留置例にしたが, 著効 11 例, 有効 5 例, 無効 5 例で 76.2% の高い有効率が得られており, しかも, 52.4% という高い著効率と, カテーテル留置症例 3 例中, 有効例が 2 例あったことと考えあわせて, 本剤の切れ味の鋭さがうかがわれた。

性器感染症はわずか 3 例であったが, 複数菌感染例 (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*) においても著効を示し, 十分に満足すべき結果であった。

細菌学的には, 尿路感染症では 38 株中, 34 株 (89.2%) が消失し, 菌種別では *Escherichia coli* 13 株はすべて消失し, MIC 値も 0.39 μg/ml 以下であった。ついで *Streptococcus faecalis* は 5 株中, 4 株が消失し, MIC 値

Table 4 Clinical result of DL-8280

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Effective rate (%)
Acute uncomplicated cystitis	12	11	1		100.0
Chronic complicated UTI	21	11	5	5	76.2
Urogenital infection	3	1	1	1	66.7
Total	36	23 (63.9%)	7 (19.4%)	6 (16.7%)	83.3

Table 5 Overall clinical efficacy in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	11	1								12 (100%)
	Decreased (Replaced)										
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		12 (100%)			0			0			Patient total 12
Effect on pyuria		12 (100%)									
☐	Excellent	11 (91.7%)						Overall effectiveness rate 12/12 (100%)			
☐	Moderate	1									
☐	Poor (including Failure)	0									

Table 6 Overall clinical efficacy in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	11	4		15 (71.4%)
Decreased				
Replaced	1		1	2 (9.5%)
Unchanged			4	4 (19.1%)
Effect on pyuria	12 (57.1%)	4 (19.1%)	5 (23.8%)	Patient total 21
☐	Excellent	11 (52.4%)		Overall effectiveness rate 16/21 (76.2%)
☐	Moderate	5		
☐	Poor(including Failure)	5		

Table 7 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of (Shared) patients (rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (9.5%)		1	1	50.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (14.3%)	1		2	33.3%
	3rd group (Upper UTI)	5 (23.8%)	2	3		100.0%
	4th group (Lower UTI)	7 (33.3%)	5		2	71.4%
	Sub total	17 (80.9%)	8	4	5	70.6%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (4.8%)		1		100.0%
	6th group (Catheter not indwelt)	3 (14.3%)	3			100.0%
	Sub total	4 (19.1%)	3	1		100.0%
Total		21 (100 %)	11	5	5	76.2%

Table 8 Bacteriological response

Organism	Eradicated	Persisted
<i>S.aureus</i>	1	0
<i>S.faecalis</i>	4 (80%)	1
<i>Micrococcus</i>	0	1
<i>E.coli</i>	13 (100%)	0
<i>P.morganii</i>	1	0
<i>P.mirabilis</i>	2	0
<i>K.pneumoniae</i>	3 (60%)	2
<i>E.cloacae</i>	1	0
<i>S.marcescens</i>	2	0
<i>P.maltophilia</i>	2	0
<i>P.cepacia</i>	1	0
<i>P.putida</i>	1	0
<i>P.fluorescens</i>	1	0
<i>A.faecalis</i>	2	0
Total	34 (89.5%)	4

は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

そこで、本シリーズの起炎菌に対する DL-8280,

Norflloxacin (NFLX), PPA の MIC 値を比較すると、DL-8280 は PPA よりはるかに勝っており、NFLX よりも高度耐性株が少なく、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ (10⁶/ml) 以上の株は、わずか 4 株 (*Klebsiella pneumoniae* 2 株, *Serratia marcescens* 1 株, *Micrococcus* sp. 1 株) であり、DL-8280 の幅広いスペクトラムと、優れた抗菌力が実証された (Table 10)。

副作用でも、36 例中、1 例に軽度の嘔気がみられたにすぎず、この種の抗菌剤にみられる、めまい、ふらつき、などの中枢性の副作用は 1 例もなく、DL-8280 の泌尿器科領域における有効性と安全性が十分に確認されたと考える。

参考文献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム、DL-8280, 1982
- 2) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 3) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980

Table 9 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁹ /mm ³)	S-GOT	Al-Pase	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)
16	Before	419	13.8	39.6	7,900							22	12	5.1	14	1.0			
	After	423	14.0	40.1	6,100							19	17	6.6	14	0.9			
17	Before	429	13.9	41.2	4,600							40	26	6.9	13	0.9			
	After	446	14.2	41.9	5,200							34	28	7.3	11	0.9			
18	Before	409	13.3	40.2	10,100							13	10	7.1	20	0.9	143	4.0	109
	After	382	12.6	37.4	5,800							12	9	7.5	15	0.9	145	3.7	107
22	Before	438	14.4	41.9	8,800	8	0	39	43	9	16.0	70	71	11.3	12	0.9	139	4.6	101
	After	448	14.0	42.4	9,000	10	0	45	38	5	13.5	90	71	11.1	11	1.2	141	4.4	103
23	Before	462	14.2	42.1	6,400							24	19	6.2	12	0.9			
	After	456	14.0	41.8	7,900							22	21	5.3	11	1.0			
26	Before	409	12.7	37.1	5,300							14	12	8.0	11	0.8	142	3.8	102
	After	406	12.5	36.8	3,900	2	0	53	42	3	19.6	16	9	9.9	12	0.8	142	4.4	102
30	Before	448	13.6	40.5	6,900							11	5	6.5	8	1.1	142	4.0	104
	After	426	13.2	38.9	6,000							12	8	7.4	14	0.8	139	4.1	105

Normal range : S-GOT 0 ~40, S-GPT 0 ~40, Al-Pase 2.7~10

Table 10 Distribution of susceptibilities of clinical isolates to DL-8280, NFLX, PPA and NA in this study

Drug	Inoculum size (/ml)	MIC (μ g/ml)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DL-8280	10^4	6	4	2	3		2	2	1	2	3			1
	10^6	5	4	2	2	1	2	4	1	1		4		1
NFLX	10^4	5	3	1	2	4			3		3		4	1
	10^6	2	5	2	2	3	1		3		4		1	4
PPA	10^4					1	6	4		2	1	4	2	7
	10^6					1	4	4	2	2		5		9

CLINICAL EFFICACY OF DL-8280 ON URINARY TRACT INFECTION AND UROGENITAL INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA, HIROOMI KANAYAMA,
KUNIHIRO OGURA, YUICHI AWAGA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima
(Director: Prof. KAZUO KUROKAWA)

DL-8280 was administered to 36 out-patients with urinary tract and urogenital infection at the department of urology in Tokushima University and the another relevant hospital.

DL-8280 was given orally in daily dose of 150~450 mg for 3~7 days.

The clinical effect was excellent in 23 cases (63.9%), moderate in 7 cases (19.4%) and poor in 6 cases (16.7%), and the effectiveness rate was 83.3%.

Of 12 cases with acute uncomplicated cystitis, the effectiveness rate was 100%, of 21 cases with chronic complicated urinary tract infection, it was 76.2% and of 3 cases with urogenital infection, it was 66.7%.

As bacteriological effects, isolates were eradicated in 37 strains (88.1%) and persisted in 5 strains out of 42 strains.

As for side effect, vomiting was observed in one case.